

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Paul LEFEBVRE

Né à Paris, le 30 avril 1905

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

ROLE DES SÉCRÉTIONS INTERNES

DANS LA

PATHOGÉNIE DES VARICES

Président : M. VILLARET, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1931

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Paul LEFEBVRE

Né à Paris, le 30 avril 1905

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

ROLE DES SÉCRÉTIONS INTERNES

DANS LA

PATHOGÉNIE DES VARICES

Président : M. VILLARET, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1931

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale . .	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DEL BET.
	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 N. Physiologie.
 AUBERTIN . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) . Pathologie médicale.
 BROCCQ. . . Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ . . . Pathologie médicale.
 CADENAT. . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA. . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DOGNON. . . Physique.
 DONZELOT. . Pathologie médicale.
 ÉCALLE . . . Obstétrique.
 FEY. Urologie.
 GARNIER. . . Pathologie expérimentale.
 GASTINEL . . Bactériologie.
 GATELLIER. . Pathologie chirurgicale.
 GIROUD . . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HAZARD . . . Pharmacologie.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUGUENIN . . Anatomie pathologique.
 HUTINEL . . . Pathologie médicale.
 JOANNON . . . Hygiène.

MM

LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LEMAITRE . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MILLOT . . . Histologie
 MONDOR. . . Pathologie chirurgicale.
 MOREAU . . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
 MULON. . . . Histologie.
 OBERLING . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER . . . Anatomie.
 PIÉDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES . . . Obstétrique.
 QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHEL. . . . Physiologie.
 SANNIÉ . . . Chimie biologique.
 SÉZARY. . . . Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique.
 VELTER . . . Ophtalmologie.
 VERNE. . . . Histologie.
 VIGNES . . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET . . Pharmacologie.
 GUÉNIOT . . . Obstétrique.
 LEQUEUX . . . Obstétrique.
 LEROUX. . . Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 RETTERER . . . Histologie.
 ZIMMERN . . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI . . .	Clinique médicale.
CHIRAY . . .	Clinique médicale.
DEBRÉ . . .	Clinique médicale.
DUVOIR . . .	Clinique médicale.
FIESSINGER.	Clinique médicale.
LAIGNEL-LEVASTINE.	Clinique médicale.
BASSET . . .	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU . .	Clinique chirurgicale.

MM

HEITZ-BOYER.	Clinique chirurgicale.
MATHIEU . . .	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT. . .	Clinique chirurgicale.
PROUST. . . .	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ. . .	Clinique chirurgicale.
LE LORIER . . .	Clinique chirurgicale.
LÉVY-SOLAL . .	Clinique obstétricale.
METZGER. . . .	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	
CHAILLEY-BERT	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Éducation physique
WEIL-HALLÉ	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE, M. PAUL GUISSEZ

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE, M. MAURICE EYMAR

Morts au champ d'Honneur

A MA MÈRE

A MES BEAUX-PARENTS

Leur fils affectionné.

A MA FEMME BIEN-AIMÉE

A MES CHERS ENFANTS BERNARD ET FRANÇOISE

A MA TANTE, MADAME VEUVE PAUL GUISSEZ

*En témoignage de mon affection et de
ma très grande reconnaissance.*

MEIS ET AMICIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE VILLARÉT

Professeur d'hydrologie thérapeutique et de climatologie
à la Faculté de Médecine de Paris
Chevalier de la Légion d'honneur.

*Qui a bien voulu accepter la présidence
de notre thèse ; nous adressons nos remer-
ciements et l'hommage de notre respec-
tueux dévouement.*

AU DOCTEUR GAUGIER

*Avec qui nous avons pu étudier à l'hôpi-
tal Necker les cas de notre thèse, nous
adressons nos remerciements.*

A NOTRE JURY DE THÈSE

A NOTRE REGRETTÉ MAÎTRE LE PROFESSEUR J. A. SICARD

Professeur de pathologie interne
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Necker

In memoriam

AU DOCTEUR HAGUENAU, médecin des Hôpitaux

AU DOCTEUR J. PARAF, médecin des Hôpitaux

*A qui nous resterons toujours reconnais-
sant de leur grande bienveillance au cours
de nos études médicales.*

A NOS MAÎTRES DES HOPITAUX DE PARIS

AVANT-PROPOS

Depuis les travaux de Claude Bernard, de Brown-Séquard et de Gley, qui, les premiers, introduisirent dans les sciences médicales, la notion des sécrétions internes, il est peu de chapitres de la pathologie qui ne se soient modifiés à la lumière de leur découverte.

Nous savons aujourd'hui, qu'en dehors des mécanismes régulateurs nerveux et en liaison étroite avec eux, il existe toute une série de régulations humorales ; ces régulations se font à l'aide de substances définies, les unes bien connues, les autres seulement soupçonnées : *les Hormones*. Elles sont sécrétées par les glandes endocrines, dont l'importance devient chaque jour plus considérable en physiologie et en pathologie.

La pathologie cardio-vasculaire, en particulier, semble largement bénéficier des notions endocrinologiques. On sait que le fonctionnement du cœur et le tonus artériel, sont sous la dépendance de certaines glandes à sécrétions internes, avant tout, de la surrénale. En pathologie veineuse, l'application des sécrétions internes est relativement peu avancée. Le mérite revient, sans aucun doute,

à notre regretté Maître J. A. Sicard, d'avoir insisté le premier, avec son élève le Dr L. Gaugier, sur l'influence de certaines glandes endocrines sur le développement des varices en général, et tout particulièrement des varices de la grossesse.

Après eux, de nombreux auteurs ont montré le parti qu'on pouvait tirer de ces notions, tant au point de vue de la pathogénie, que de celui de la thérapeutique des varices,

D'ailleurs, toute la pathologie veineuse présente, depuis ces dernières années, une évolution rapide. Il y a seulement un demi siècle, les veines étaient considérées comme des organes passifs ne possédant aucune autonomie, subissant les coups et contre-coups de la circulation générale. Partant de cette idée, leur pathologie n'admettait que des causes mécaniques. Les phlébites étaient dues à la stagnation du sang, les varices à l'action de la pesanteur, etc... Les travaux de M. Vaquez et de son école ont montré que le facteur inflammatoire était le seul important dans la pathogénie des phlébites.

Nous essaierons de montrer au cours de ce travail, que le facteur mécanique est relativement peu important, pour la production et le maintien des varices.

Il importe de faire une réserve, dès le début de notre travail, concernant les dilatations veineuses, appelées improprement varices, qui sont dues à un obstacle mécanique (tumeur, grossesse avancée, compressions de toutes sortes de la veine, détermi-

nant la dilatation en amont et le développement d'une circulation collatérale). Nous pensons avec Sicard et Gaugier, que le terme : *varice* doit être réservé aux dilatations veineuses survenant en dehors d'une compression et que le terme *veinectasie* conviendrait mieux aux dilatations par compression. Les travaux de M. Maurice Villaret et de ses collaborateurs rendent la distinction entre ces deux catégories de dilatations très facile, à l'aide de la mesure de la tension veineuse.

Nous suivrons, au cours de ce travail, le plan suivant :

1^o Aperçu historique de la pathogénie et de l'étiologie des varices;

2^o Rôle des glandes génitales;

3^o Rôle de l'hypophyse;

4^o Rôle du pancréas endocrine;

5^o Rôle du corps thyroïde;

6^o Rôle des parathyroïdes;

7^o Rôle des surrénales;

8^o Action du système endocrinien, dans l'ensemble;

9^o Observations.

Contribution à l'Étude
du
Rôle des sécrétions internes
dans la
Pathogénie des Varices

I

Aperçu historique de la pathogénie des varices.

La pathogénie des varices ne semble pas avoir passionné les médecins avant le début du XIX^e siècle. Deux théories cependant s'affrontaient qui prétendaient chacune donner au problème une explication satisfaisante : une théorie purement mécanique, suivant laquelle la cause de la distension veineuse était soit la pesanteur, soit un afflux exagéré de sang, secondaire à une lésion à distance, de l'appareil circulatoire ; une théorie humorale qui plaçait la cause des varices parmi les manifestations de divers encrassements du sang, décrits en détails par l'école humoriste de la Renaissance : *sanguis crassus phlegmatus*, ou *sanguis crassus melancholicus*.

L'étude vraiment scientifique de la pathogénie des varices ne remonte qu'au siècle dernier. Au

début du xix^e siècle, Briquet fit une étude clinique, anatomo-pathologique et physiologique des varices, où il décrivit toutes les lésions aujourd'hui classiques, en les attribuant à une vasodilatation active des membres inférieurs, vaso-dilatation consécutive au fonctionnement musculaire et étant sous la dépendance du système nerveux. Il démontra cela surtout pour les varices de la grossesse dans lesquelles il supposa que la congestion pelvienne gagnait les membres inférieurs.

Cette théorie mi-mécanique, mi-nerveuse régna pendant presque tout le xix^e siècle ; il n'y avait que certains points de détail sur lesquels les auteurs n'étaient pas d'accord. Le plus important de ces points était le siège initial des varices. Alors que Verneuil étant convaincu que les varices débutaient toujours par les veines profondes (varices internes), Quénu, Rémy, etc... montrèrent des cas incontestables de varices, où les veines profondes demeuraient indemnes. Nous comprenons aujourd'hui cette différence dans l'opinion des auteurs de meilleure foi. Dans les vraies varices, dites essentielles, les veines profondes sont toujours intactes, alors qu'elles commencent à se dilater dans les phlébectasies par compression, dans lesquelles la dilatation veineuse superficielle a la valeur d'une circulation collatérale.

Les premières études anatomo-pathologiques des veines variqueuses ont montré la destruction des valvules, mais *l'insuffisance valvulaire* n'a été con-

sidérée comme une véritable cause, que par Delbet et par l'école allemande, à la fin du siècle dernier. Nous n'insisterons pas sur le phénomène de Trendelenburg, il n'est que la démonstration facile des variations de la pression sanguine dans les veines variqueuses à la suite des changements de position et à la suite de l'effort.

Au cours d'une intervention chirurgicale, Delbet a pu mesurer directement la pression dans le saphène interne d'un variqueux, à l'aide d'un manomètre à mercure ajusté dans le bout périphérique et dans le bout central de la veine. Ses résultats se résument dans le tableau suivant :

	Bout cardiaque	Bout périphérique
Malade allongé.....	16 mm. Hg.	30 mm. Hg.
— assis.....	20 —	— —
— debout.....	40 —	— —
Effort faible	160 —	60 —
Effort très violent.....	260 —	100 —

On voit donc que le reflux cardiaque dépasse la pression dans le sens normal de la circulation, aussitôt que le malade se met debout. Au moment d'un effort, la pression du reflux cardiaque dépasse de beaucoup celle de la circulation normale et même le chiffre de la pression artérielle. Il n'y avait qu'une explication satisfaisante de ce phénomène : l'insuffisance valvulaire permettant le reflux du sang dans le sens contraire à celui de la circulation veineuse normale. Les travaux ultérieurs de M. Maurice Vill-

laret et de ses collaborateurs ont rendu la mesure de la pression veineuse beaucoup plus facile et en ont fait une technique courante dans la clinique journalière. Les mesures actuelles, très nombreuses, n'ont fait que confirmer les données expérimentales de M. Delbet, quant aux varices proprement dites. Il n'en est pas de même dans les phlébectasies par compression, où la pression veineuse dans le sens normal est toujours fortement augmentée. Mais ces sortes de dilatations veineuses ne font pas partie de notre travail.

En résumé, jusqu'à ces dernières années, la pathogénie des varices fut purement attribuée à des causes mécaniques. Que l'explication nous en soit donnée par le poids de la colonne sanguine, l'insuffisance des valvules, obstacle à la circulation veineuse (phlébite ou grossesse) ou par un traumatisme, la solution apportée au problème demeure, au fond, la même. Quénu, synthétisant l'opinion de la majorité des auteurs, s'exprime en ces termes : « Toutes les conditions susceptibles de déterminer une modification de structure dans la paroi veineuse, soit directement, soit indirectement, sont des causes possibles de varices ».

Nous n'insisterons pas ici sur les diverses questions que soulève l'étude des causes prédisposantes ; on sait le rôle que l'on a attribué aux professions qui obligent les sujets à marcher beaucoup ou à rester constamment debout. La question importante est de savoir pourquoi certains individus sont

atteints de varices, alors que leur profession ne les y prédispose nullement, alors que d'autres, exerçant un métier fatigant, en restent indemnes pendant toute leur vie. C'est donc, avant tout, l'étude des facteurs de persistance des varices qui apporte des renseignements précieux au point de vue pathogénique. Un facteur souvent invoqué est *l'hérédité veineuse*. On constate en effet, la transmission de la prédisposition aux varices, des parents aux enfants; Rémy ne croit pas à l'hérédité veineuse directe; il pense que ce sont certaines malformations du système veineux qui sont transmises, facilitant la production des varices. Nous verrons plus loin ce qu'il convient de penser actuellement de l'hérédité veineuse, à la lumière des travaux modernes.

On supposait également *une diathèse*, à la base de la prédisposition variqueuse. Bazin pensa que l'arthritisme n'était pas sans action sur la persistance des varices. Moreau, dans sa thèse datée de 1877, trouve l'arthritisme chez 25 % des variqueux. Lancereaux incrimine l'herpétisme. Verneuil le rhumatisme et la goutte. La théorie endocrinienne pourra fournir une explication satisfaisante à toutes ces suppositions, qui nous paraissent être, en ce moment, de simples étiquettes sans grande signification.

Le rôle du système nerveux fut entrevu déjà par Briquet, dans la pathogénie des varices. Les grands progrès de la physiologie vasomotrice, pendant la

deuxième moitié du xix^e siècle, confirmèrent son hypothèse. Nous connaissons, actuellement l'immense importance du système nerveux vasomoteur et nous savons que les veines, tout comme les artères, ont leurs nerfs propres, dilatateurs et constricteurs. Cependant, l'influence du système nerveux ne fut envisagée que pour une certaine catégorie de varices, celles de la grossesse. « La persistance des varices et leur survenue pendant la grossesse serait déterminée par une prédisposition névropathique ». (Léonardi).

Quand la notion du *tonus veineux* fut acquise, notion que nous devons, en grande partie, aux travaux de M. Maurice Villaret, il parut évident que ce tonus fût le résultat des actions vasomotrices qui s'exerçaient sur la paroi veineuse. Est-ce uniquement le système nerveux autonome qui gouverne le tonus veineux? Il ne semble pas. D'après les travaux que nous envisagerons en détail dans les pages suivantes, *le système nerveux n'est que l'intermédiaire entre l'action hormonale et le tonus veineux*. Au point de vue des varices, nous pouvons dire que celles-ci se produisent presque toujours, par une viciation des sécrétions internes, et beaucoup plus rarement, par une lésion nerveuse directe.

Telles sont les notions classiques sur la pathogénie des varices. Est-ce que l'édification d'une nouvelle théorie endocrinienne abolit les faits antérieurement acquis? Nous ne le pensons pas; il nous

semble seulement que le rôle des sécrétions internes prend une place prépondérante dans la pathogénie des varices, alors que les autres facteurs jouent seulement un rôle secondaire, celui de prédisposer ou celui de déclancher un processus pathologique dont les bases sont, avant tout, humorales.

Dans les pages suivantes, nous envisagerons successivement l'action des diverses hormones, sur la production ou le maintien des varices.

Nous les envisagerons, d'abord, une à une, pour faire ensuite une synthèse des notions actuelles concernant l'influence des sécrétions internes, sur le tonus veineux et ses modifications pathologiques. Cette synthèse nous donnera l'occasion d'insister sur les ressources nouvelles que la thérapeutique peut tirer de cette conception.

II

Rôle des glandes génitales.

L'apparition des varices coïncide très fréquemment avec les différentes étapes de la vie génitale. Elles surviennent chez certaines femmes en même temps que s'établit la fonction menstruelle (jamais avant). Presque constantes pendant la grossesse (62 cas sur 126 observations soit 49 % d'après une étude récente de M. H. Vignes sur les varices de la grossesse) elles peuvent persister après la délivrance. Enfin, les poussées variqueuses de la ménopause et de la menstruation, sont autant de raisons d'invoquer une intervention possible des glandes génitales.

A propos des varices de la grossesse, Briquet pensait qu'elles constituaient un phénomène réflexe, donc d'origine nerveuse. Il émettait la même opinion pour les poussées variqueuses de la menstruation, or, nous connaissons actuellement assez bien le mécanisme humoral des divers cycles génitaux de la femme. Nous savons que l'ovaire sécrète deux hormones antagonistes : l'hormone folliculaire et l'hormone du corps jaune. L'hormone folliculaire

provoque les phénomènes de rut et l'hormone du corps jaune, ceux de la nidation de l'œuf et de sa gestation s'il est fécondé.

Chez une femme, en dehors de la gestation, le cycle génital complet dure 28 jours. Pendant une première phase, seule l'hormone folliculaire est sécrétée et provoque au niveau de la rupture des follicules de Graaf, la formation de cicatrices. Ces cicatrices vont constituer le corps jaune. Une fois le corps jaune formé, celui-ci sécrète une hormone antagoniste destinée à la nidation de l'œuf et à la gestation. Si l'œuf, détaché au moment de la rupture de la follicule, ne se trouve pas fécondé, de nouvelles follicules arrivent à maturation, sécrètent de la folliculine et produisent cette sorte d'avortement périodique qu'est la menstruation. Si, par contre, l'œuf est fécondé, le corps jaune de menstruation continuera à se développer, pour devenir un corps jaune de gestation qui persistera jusqu'à l'accouchement.

Voici donc le schéma du mécanisme endocrinien du cycle génital femelle. Ceci reste un schéma, car, comme nous le verrons plus loin, d'autres glandes interviennent dans cette régulation. Parmi ces glandes, nous étudierons en détail l'hypophyse et nous laisserons de côté la sécrétion interne hypothétique et mal connue du placenta et de la glande mammaire. Nous n'insisterons pas sur certains détails de cette physiologie si compliquée que nous commençons seulement à connaître, à la suite des

beaux travaux des Américains Evans et Simpson, d'Allen ; des Français Simonnet, Brouha et des Allemands Zondek et Aschheim.

En quoi ces questions de la régulation endocrinienne de la vie sexuelle de la femme, peuvent-elles intéresser le problème de la pathogénie des varices ? Nous avons vu que, depuis longtemps, on s'est aperçu que les *varices de la grossesse* n'étaient pas dues à une compression mécanique des veines pelviennes par l'utérus gravide. Il fallait donc supposer qu'elles faisaient partie des phénomènes dits réflexes de la grossesse. Or, il ne semble pas douteux, actuellement, que ces phénomènes réflexes sont sous la dépendance de l'hormone secrétée par le corps jaune de la gestation. Il n'existe à notre connaissance, aucune preuve expérimentale de l'action des hormones ovariennes sur le tonus veineux. MM. Maurice Villaret, Saint-Girons et Justin de Sançon ont injecté de l'extrait ovarien total à des femmes, et ont observé une élévation légère de la pression veineuse. Mais dans ces cas, la substance expérimentée était la sécrétion ovarienne totale, et on ne sait à quoi attribuer l'effet observé.

Mais, si les preuves expérimentales manquent, la pathologie nous en fournit abondamment. On sait que dans certains cas, les varices apparaissent dès le début de la grossesse, avant tous les signes, alors que la femme ignore encore qu'elle est enceinte. D'autre part, on connaît des cas de fœtus mort *in*

utero, où les varices disparaissent aussitôt, alors que l'utérus reste volumineux.

MM. Maurice Villaret et Cachéra ont mesuré la pression veineuse chez des femmes enceintes et sont arrivés à la conclusion qu'elle est augmentée dès les débuts de la grossesse. Il importe d'insister sur le fait que la pression veineuse a été mesurée au niveau des veines superficielles du bras ; il y a donc une hypertension veineuse généralisée, à la suite de la gestation. Ruage suit les variations de la pression veineuse pendant la grossesse et constate son augmentation progressive, suivie d'une chute brusque, au-dessous de la normale, après l'accouchement.

Tous ces auteurs arrivent à la conclusion que les variations du tonus veineux, pendant la grossesse (qu'elles se manifestent cliniquement par des varices ou non) font partie du cortège endocrinien de la gestation. La généralisation de la technique de la pression veineuse a rendu beaucoup de services, à ce point de vue, et nous pouvons dire, avec MM. Maurice Villaret, Saint-Girons et Justin-Besançon, que la notion de l'hypertension veineuse généralisée au cours de la grossesse « éclaire d'un jour nouveau la physiologie pathologique des troubles circulatoires pendant la gestation. »

Les *varices de la menstruation* sont connues également de tous les auteurs (Th. de Bordeu, Rémy, Vignes, etc...). Tantôt il s'agit de *poussées variqueuses* chez des femmes qui n'en présentent pas

du tout dans l'intervalle, tantôt, d'une exacerbation des troubles, immédiatement avant les règles. M. Maurice Villaret et ses collaborateurs ont mesuré la pression veineuse avant et pendant les règles et ils l'ont trouvée constamment augmentée immédiatement avant et pendant les trois premiers jours de la menstruation.

A ces preuves directes, en faveur d'une action des sécrétions ovariennes sur le tonus veineux, il faut ajouter certaines preuves indirectes. MM. Villaret, Saint Girons et Grellety-Bosviel ont décrit un syndrome d'*acrocyanose* avec hypertension veineuse et insuffisance ovarienne, syndrome dû, très probablement, à un dérèglement du tonus veineux, par un trouble du fonctionnement de l'ovaire.

Il en est de même au moment de la *ménopause*, et on sait la fréquence de l'apparition des varices à ce moment. Le même fait s'observe après hystérectomie et chez les femmes qui sont manifestement en état d'insuffisance ovarienne (H. Vignes, Gaugier, etc...).

Tout porte donc à croire que les deux hormones ovariennes ont une action importante sur le tonus veineux. Pour que celui-ci soit normal, il faut que l'équilibre de la sécrétion ovarienne soit établi. Cet équilibre se trouve rompu dans des conditions physiologiques, comme les règles ou la grossesse, et dans des conditions pathologiques, comme les divers syndromes englobés, actuellement, sous le terme générique et vague d'insuffisance ovarienne.

Ces faits sont relativement faciles à démontrer chez la femme, car nous connaissons assez bien la physiologie de l'ovaire. Il n'en est pas de même de la sécrétion interne des glandes génitales de l'homme. Nous n'en connaissons qu'à peine la physiologie et nous ne pouvons en faire la preuve pathologique. Il n'existe pas, chez l'homme, de phénomènes génitaux aussi caractérisés que la menstruation ou la gestation. Il reste vrai, néanmoins, que les varices ne surviennent jamais avant la puberté et que leur fréquence est très grande vers la cinquantaine, au moment où l'activité, des glandes génitales se ralentit. La réalité d'une sécrétion interne des testicules est incontestable, mais celle-ci n'est pas encore assez connue pour pouvoir être appliquée à la pathogénie des varices.

Les premiers qui ont appliqué les notions que nous venons d'esquisser, sur la pathogénie des varices furent MM. Sicard et Gaugier. En 1927, ils écrivent ; « Les parois veineuses paraissent tonifiées par une sécrétion qui fait défaut au moment des règles et pendant la gestation, à l'époque où existe le corps jaune de menstruation ou de grossesse. » Il n'est pas douteux, d'après ces données, que la production des varices est facilitée par l'absence de la sécrétion folliculaire et l'abondance de l'hormone du corps jaune. Il n'est pas possible de dire, si c'est la première condition qui est importante, ou la seconde. Provisoirement, nous pouvons émettre l'hypothèse que l'hormone folliculaire tonifie la paroi veineuse et

que l'hormone lutéinique augmente la pression veineuse générale.

Jusqu'ici, nous avons fait abstraction de toutes les autres glandes et nous avons envisagé les glandes génitales, comme si elles étaient indépendantes du système endocrinien. En réalité, il existe une synergie extrêmement étroite entre les diverses sécrétions hormonales. Un exemple éclatant de cette synergie est la relation entre les glandes génitales et l'hypophyse.

Nous envisagerons le rôle de cette glande dans le chapitre suivant.

III

Rôle de l'hypophyse

Le grand mérite de notre regretté Maître J. À. Sicard, fût de montrer le rôle important de l'hypophyse dans la pathogénie des varices. Alors que les travaux concernant les relations de cette glande avec l'ovaire étaient à peine connus, Sicard et Gaugier écrivaient « Qu'à côté de la glande génitale, la glande hypophysaire nous a semblé avoir une importance des plus nettes sur l'état variqueux ».

Ces auteurs ont observé chez un certain nombre de variqueux une acromégalie fruste, témoignant de l'existence d'un trouble hypophysaire. M. Pierre Marie, dès sa première description de l'acromégalie a signalé la fréquence des varices chez ces malades. Au point de vue expérimental Rosenow a constaté une légère baisse de la pression veineuse à la suite d'injection d'un extrait hypophysaire. D'autres auteurs, Payan et Giraud, Villaret et Saint-Girons, et Justin Besançon, n'ont obtenu que des résultats contradictoires.

Ce qui rend ces faits particulièrement intéressants ce sont les travaux de ces dernières années

concernant les rapports de l'hypophyse avec les glandes génitales. D'après ces travaux, poursuivis surtout par Zoudek et Aschheim, par Evans et Simpson, par Simonnet, Brouha, Courcier, etc..., le lobe antérieur de l'hypophyse secrète des hormones qui activent les glandes génitales. Selon l'expression des auteurs, l'hypophyse constitue une sorte de glande génitale primaire, sans différenciation sexuelle. Au point de vue de l'ovaire, il semble qu'il y ait dans l'hypophyse, deux sortes d'hormones génitales : l'une provoquant des effets analogues à ceux de la folliculine, l'autre réalisant l'effet lutéinique. Au moment de la grossesse, il n'y a que l'hormone activant le corps jaune qui se trouve secrétée ; il en est de même pendant la menstruation. Tels sont les faits mis en évidence par la physiologie.

D'un autre côté, l'étude pharmaco-dynamique des extraits de lobe postérieur, montre une action élective de cette substance sur les fibres musculaires lisses ; elle fait contracter l'utérus (effet ocytotique) et les vaisseaux (effet vasopresseur). L'effet ocytotique est très bien connu et se produit mathématiquement chaque fois que l'on injecte l'extrait de lobe postérieur.

Il n'en est pas de même de l'effet vasoconstricteur, celui qui nous intéresse avant tout dans ce travail. L'effet obtenu sur les vaisseaux est extrêmement variable selon la voie d'introduction de la substance, la nature de l'extrait préparé, et

le territoire vasculaire envisagé. Nous n'entrerons pas ici dans le détail de ces faits ; si nous les avons mentionnés, c'est pour montrer combien le problème est complexe, et combien l'explication théorique en est difficile.

En effet, si pratiquement il ne peut y avoir un doute sur le rôle de l'hypophyse dans la pathogénie des varices (comme l'indique la convergence des preuves cliniques, physiologiques et pharmacodynamiques), il est impossible actuellement d'expliquer les modalités de l'intervention de cette glande.

M. Gaugier, dans un article récent, envisage la solution théorique du problème de la façon suivante : « L'hormone hypophysaire, dans la partie qui nous intéresse ici, a pour fonction de tonifier les fibres lisses. Pour permettre à l'œuf de se développer dans la matrice au moment de la grossesse, et à l'utérus de se ramollir afin de permettre sa distension, il est nécessaire que cette hormone hypophysaire, qui maintient la tonicité des muscles lisses, soit neutralisée. C'est ce qui se produit. C'est vraisemblablement le corps jaune de la grossesse, cette glande à sécrétion interne temporaire, qui se développe sur l'ovaire pendant la grossesse, qui est chargée de neutraliser l'hormone hypophysaire.

« Une fois cette hormone hypophysaire neutralisée, le muscle utérin pourra se laisser distendre sans effort par le développement de l'œuf.

« Malheureusement, cet effet neutralisant de la tonicité musculaire ne se localise pas toujours

exclusivement sur le muscle utérin. Son effet se fait quelquefois sentir chez certains sujets prédisposés, sur les muscles lisses des veines. C'est ainsi que par contre-coup, dans certains cas, les muscles lisses des veines se laissent distendre, et que les varices apparaissent ».

Cette explication, proposée pour les varices de la grossesse, reste valable pour d'autres varices, si l'on suppose une neutralisation de l'hormone hypophysaire par n'importe quelle sécrétion.

En fait, le problème nous semble beaucoup plus complexe. Tout d'abord, tout semble prouver actuellement que l'acromégalie, loin d'être une insuffisance hypophysaire, est, au contraire, un syndrome d'hyperpituitarisme, puisqu'on est arrivé à la reproduire expérimentalement par greffe de tissus hypophysaires. D'un autre côté, on est arrivé à séparer dans le lobe postérieur de l'hypophyse, deux substances distinctes : l'une ocytotique, l'autre tenseur vasculaire. Enfin, il n'existe jusqu'à présent aucune preuve concluante que les effets pharmacodynamiques des extraits du lobe postérieur correspondent à une sécrétion physiologique.

Il est impossible de répondre actuellement à ces objections, qui, d'ailleurs, n'atteignent nullement l'influence qu'exerce l'hypophyse sur la pathogénie des varices. Cela nous montre simplement qu'on ne peut parler actuellement d'insuffisance ou d'hyperfonctionnement de l'hypophyse d'une façon globale. Chacun des lobes de la glande présente de multiples

fonctions qui agissent d'une façon autonome et dont les troubles sont indépendants les uns des autres.

Dans le cas des varices, il y a tout d'abord une hypersecrétion de la substance à action lutéinique qui est secrétée par le lobe antérieur ; il y a, d'autre part, déficience du principe vasopresseur, comme le dit M. Gaugier. Il est aisé de s'imaginer que dans le cas d'acromégalie, l'hyperfonctionnement du lobe antérieur ou, plus exactement, de son action sur la croissance, s'accompagne d'une déficience de la sécrétion tenseur du lobe postérieur, par exemple, par compression de certains éléments glandulaires grâce à l'adénome.

Cette discussion ne présente pas seulement un intérêt théorique, l'importance de tous ces faits est considérable au point de vue thérapeutique. Nous y reviendrons dans un des chapitres suivants.

IV

Rôle de la sécrétion interne du pancréas.

Nous ne ferons que mentionner cette glande, dont l'intervention commence seulement à être soupçonnée dans la pathogénie des varices, à la suite des travaux de M. Vaquez et de ses collaborateurs P. Gley, Kisthinios, Giroux, etc... Les auteurs admettent que l'extrait pancréatique désinsuliné, en dehors de son action hypotensive, exerce une action trophique sur la paroi des vaisseaux et sur les tissus qui en dépendent. On connaissait déjà les bons effets de l'insuline dans le traitement des ulcères variqueux. On commence seulement à connaître l'action de l'extrait pancréatique désinsuliné, sur les dilata-tions veineuses elles-mêmes. Nous n'y insisterons pas, ne sachant comment interpréter ces faits, au point de vue de la pathogénie.

V

Rôle du corps thyroïde.

MM. Sicard et Gaugier n'ont pas noté l'influence de la sécrétion thyroïdienne sur la production des varices.

Ni la maladie de Basedow, ni le myxoedème ne s'accompagnent d'altérations veineuses caractérisées. Payau et Giraud, dans des expériences pharmacodynamiques, n'ont noté un abaissement de la pression veineuse que chez les basedowiens, après injection d'extrait thyroïdien. MM. Maurice Villaret et Salasc ont observé, au contraire, une élévation de la pression veineuse, après injection d'extrait thyroïdien, dans la maladie de Basedow. M. Léopold Levi a décrit la coexistence de varices et d'hémorroïdes avec l'instabilité thyroïdienne. Quiserne pense également que la thyroïde exerce une influence sur la production des varices.

Il ne semble pas actuellement qu'on puisse avoir une opinion arrêtée sur ce point.

VI

Rôle des parathyroïdes.

Il y a encore moins à dire de l'intervention des parathyroïdes. Nous savons en ce moment que la principale fonction de ces glandes est la régulation de la calcémie. Elles tiennent donc, dans une certaine mesure, sous leur dépendance, les productions calcaires qui caractérisent certaines scléroses vasculaires. Il est à peu près certain que le métabolisme du calcium joue un rôle des plus important dans la sclérose et dans la dystrophie des parois vasculaires. Collip, cité par Quiserne, aurait observé des scléroses veineuses chez l'enfant, à la suite d'une parathyroïdectomie pour tétanie.

VII

Interventions des surrénales.

« Le trouble de la fonction surrénalienne même lorsqu'il existe une hypotension artérielle manifeste, comme dans la maladie d'Addison, ne paraît pas non plus être générateur de varices. L'insuffisance de la sécrétion d'adrénaline devrait, *à priori*, provoquer une hypotonicité veineuse. Il n'en est rien. » Tel est l'avis de MM. Sicard et Gaugier, et en effet, nous savons aujourd'hui que l'action de l'adrénaline est élective sur les artères.

Nous n'avons trouvé dans la littérature, aucune mention d'une action des surrénales sur la pathogénie des varices.

VIII

Action de l'ensemble du système endocrinien sur la pathogénie des varices.

Après avoir envisagé l'action des glandes endocrines une à une, sur la pathogénie des varices, nous allons tenter de faire une synthèse de l'ensemble. Il nous semble certain et démontré, d'après ce que nous avons dit plus haut, que les glandes génitales et l'hypophyse jouent un rôle pathogénique certain. Il n'en est pas de même pour le pancréas (malgré les affirmations de MM. Giroux et Kisthinios), ni de la thyroïde et des parathyroïdes (malgré MM. Léopold Lévi et Quiserne).

Comment les glandes endocrines peuvent-elles, par un trouble de leur sécrétion, provoquer des varices ? Il y a dans la question des varices, deux facteurs dont il convient de tenir compte : la *tension veineuse*, d'une part, l'*état de la paroi veineuse*, d'autre part. Il semble, d'après l'étude analytique ci-dessus, que la tension veineuse est sous la dépendance de la sécrétion du corps jaune et de la sécrétion correspondante du lobe antérieur de l'hy-

pophyse. Quand ces sécrétions sont très abondantes, comme pendant la grossesse ou pendant la menstruation, la pression sanguine dans les veines, s'élève d'une façon plus ou moins marquée. Nous ne savons pas si les sécrétions antagonistes de la folliculine et de l'hypophyse ont une action sur la diminution de la pression veineuse.

N'oublions pas qu'en dehors des causes endocriniennes, des causes mécaniques interviennent dans les modifications de la pression veineuse. Dans les varices des membres inférieurs, l'action de la pesanteur est incontestable, ce qui explique cette localisation fréquente des dilatations veineuses. Il en est de même quand les veines font partie des anastomoses porto-caves, comme dans le cas des hémorroïdes. L'importance de ces facteurs mécaniques n'est pas à dédaigner au point de vue de l'électivité de la localisation des varices.

En ce qui concerne la trophicité et la tonicité de la paroi veineuse, les données sont moins certaines. Nous avons supposé plus haut, que la folliculine tonifiait la paroi veineuse ; c'est également l'avis de MM. Sicard et Gaugier. Il nous faut supposer la même chose pour la sécrétion anté-hypophysaire à action folliculaire. Il reste le problème des hormones du lobe postérieur, dont l'action sur la vasoconstriction veineuse est très complexe, mais indiscutable. Il y a également l'hormone pancréatique vasotrope de Vaquez à envisager. Nous ne pouvons répondre actuellement à ces questions. De nouvelles

recherches concernant les actions hormonales de ces glandes sont nécessaires.

Nous ne pouvons manquer, dans ce travail, de faire quelques allusions sur des syndromes analogues décrits, il y a peu de temps, par Lœper et Baumann, sous le nom de *léiasthénie*. Ces auteurs décrivirent en 1929, sous le nom de léiasthénie une « asthénie du système musculaire lisse » déterminée par un « déséquilibre endocrinien ». Il y a dans ce syndrome : atonie du tube digestif, hypotension artérielle, dilatation de la pupille, relâchement du scrotum, etc. Les auteurs ne font pas mention du système veineux. Il est probable qu'il s'agit dans ce cas d'une perturbation complexe du système endocrinien où le rôle des surrénales et de l'hypophyse est prépondérant. Il serait intéressant de trouver des varices associées à ce tableau clinique.

L'intervention du système nerveux autonome dans les défaillances des muscles lisses est incontestable. Il est infiniment probable que les hormones n'agissent que par l'intermédiaire du système nerveux sympathique de la paroi veineuse.

Tous ces faits sont d'une importance capitale au point de vue thérapeutique. M. Gaugier pense, avec de nombreux autres auteurs, (Quiserne, Mabilie, Delater, Hugel, Gellety-Bosviel, etc...) « Qu'il ne suffit pas de traiter les varices des malades par la méthode sclérosante ou le traitement chirurgical, il faut aussi soigner chez eux l'état *variqueux*. On

combattrà cette diathèse par la teinture d'iode donnée à forte dose comme excitant des sécrétions glandulaires, par les poudres ou les injections d'hypophyse ou d'ovaire, par les toniques des fibres lisses : ergot de seigle, hamamelis, hydrastis.

D'après ce que nous venons de dire, il importe d'apporter quelques précisions au traitement opothérapique des varices. On doit employer, non point l'extrait d'ovaire *total*, mais le principe particulièrement actif dans ces cas : *la folliculine*. D'autre part, au point de vue de l'hypophyse, on doit surtout employer l'extrait du lobe postérieur et, dans les extraits anté-hypophysaires, seulement celui qui a une action folliculaire. Il semble également que les cures thermales de Bagnoles-de-l'Orne, agissent par l'intermédiaire du système nerveux endocrino-végétatif.

La notion d'un déséquilibre endocrinien à la base de la pathogénie des varices permet d'expliquer la production des dilatations veineuses; elle permet l'institution d'un traitement opothérapique rationnel; enfin elle donne un substratum physiologique à ce qu'on a appelé autrefois la diathèse variqueuse ou l'hérédité variqueuse. Ce n'est pas *la prédisposition aux varices* qui est transmise héréditairement, mais le *déséquilibre endocrinien*.

Observations.

Mme M..., 23 ans, 2 enfants vivants bien portants, vient consulter à l'Hôpital Necker pour varices des membres inférieurs. Les varices sont apparues la première fois chez cette personne au cours de sa première grossesse. Considérablement atténuées après sa délivrance, elles sont réapparues brusquement en novembre 1930, quelques jours *avant l'époque présumée de ses règles*. Cette poussée variqueuse coïncidait avec le début de sa deuxième grossesse, constituant, à notre avis, un symptôme antérieur à l'aménorrhée physiologique normale.

Mlle C..., 14 ans, vient consulter pour varices de la jambe droite. Ces varices sont, au dire de Mlle C..., particulièrement développées au moment de ses règles.

Mme B..., 44 ans, varices des deux membres inférieurs apparues depuis un an. Mme B... cesse de voir régulièrement depuis cette époque. Ses dernières règles remontent à trois mois et n'avaient duré que deux jours.

Mme L..., 27 ans, deux enfants vivants bien portants, se présente à nous enceinte de quatre mois. Ebauche de varices aux deux jambes. Par contre, les veines de l'avant-bras et du bras sont saillantes sous la peau. Vient consulter pour cette raison inesthétique. Ces manifestations d'une hypotoni-

cité veineuse disparaîtront, selon nous, après sa délivrance.

Mme K. . . , varices apparues au moment de sa ménopause qui remonte à deux ans. Amélioration par traitement poly-endocrinien, la malade ayant refusé le traitement par la méthode sclérosante.

M. G. . . , 43 ans, garçon de café, varices volumineuses des deux membres inférieurs. M. G. . . mesure 1 mètre 81, ses pieds et ses mains sont développés anormalement. Sa langue, plate et ronde, nous amène à conclure à une acromélagie fruste avec varices.

M. A. . . , 52 ans, présente des varices depuis un an. Questionné par nous sur son activité génitale, affirme un hyperfonctionnement, sans que son état général se soit trouvé modifié. B.-W. dans le sang négatif. Ni sucre, ni albumine dans les urines.

M. S. . . , 60 ans, diabétique depuis 5 ans, vient consulter pour varices des deux jambes. Selon M. S. . . l'apparition de ces varices correspond à l'époque où sa glycosurie fut constatée pour la première fois. M. S. . . qui présente un diabète gras, a grossi de 20 kilos environ depuis cinq ans. Cette dernière considération ne permet plus de mettre en relief le rôle de la sécrétion pancréatique, la cause mécanique venant se superposer à l'origine endocrinienne possible de son état variqueux.

CONCLUSIONS

1° En dehors des causes occasionnelles de nature mécanique, la production des varices et leur persistance sont dues à des facteurs inhérents au terrain. Ces facteurs sont, pour la plupart, des perturbations du système endocrinien ;

2° L'action des glandes génitales, en particulier celle de l'ovaire, est incontestable. Les varices apparaissent sous l'influence d'une diminution de la sécrétion folliculaire et une augmentation de l'hormone du corps jaune ;

3° L'hypophyse semble agir d'une façon complète : par la sécrétion du lobe antérieur qui active les fonctions ovariennes, et par les hormones du lobe postérieur qui tonifient les fibres lisses de la paroi veineuse au même titre que celles de l'utérus ;

4° L'action des autres glandes endocriniennes : pancréas, thyroïde, parathyroïdes et surrénales n'est pas encore connue. Il n'existe que des présomptions cliniques en faveur de leur intervention ;

5° L'ensemble du système endocrinien peut donc, par la perturbation de ses fonctions, provoquer des

varices par le double mécanisme de l'élévation de la pression veineuse et de la dystrophie de la paroi vasculaire. Toutes ces actions se font vraisemblablement, par l'intermédiaire du système nerveux végétatif.

Vu : le Président de la thèse,
M. VILLARET.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Delbet.* — Pathologie des varices des membres inférieurs (Congrès international de médecine. Paris, 1906).
- Gaugier.* — Quelques remarques cliniques au sujet de l'étiologie des varices (Presse médicale, 17 novembre 1926).
- Rôle de l'hypophyse dans l'étiologie des varices (Presse médicale, 11 février 1931).
- Giroux et Kisthinios.* — Les extraits pancréatiques dans la thérapeutique cardio-vasculaire (Bulletin médical, 22 février 1930).
- Grellety-Bosviel.* — Etiologie et traitement des varices (Journal de médecine et de chirurgie pratiques, 10 septembre 1928).
- Lévi (L.).* — Vue générale sur l'endocrinologie. Paris, 1930.
- Læper et Baumann.* — La léiasthénie (Presse médicale, 7 septembre 1929).
- Millet.* — Considération sur l'étiologie et le traitement des varices (Journal de médecine, 23 mai 1929).
- Moreau.* — Etiologie des varices. Thèse de Paris, 1897.
- Payaut Giraud.* — Tension veineuse et tests endocriniens (Soc. Biol. de Marseille, 23 mai 1929).
- Quiserne.* — Thérapeutique pathologique nouvelle de la maladie variqueuse et des séquelles postphlébitiques (Vie médicale, 20 juin 1931).
- Rémy.* — Traité des varices des membres inférieurs. Paris, Vigot, 1901.
- Rosenow.* — Über die Wirkung von Gefassmitteln auf den Venendruck des Menschen (J. f. die ges. exp. med., 1920, X, 333).

Runge. — Uber den Venendruck in Schwangerschaft
(Arch. f. Gynäck, 1924, XXII, 142).

Salasc. — Etude de la tension veineuse des veines variqueuses. Paris, 1925.

Sicard et Gaugier. — Le traitement des varices par les injections locales sclérosantes. Paris, Masson, 1927.

Vignes. — A propos de certaines circonstances qui accompagnent les varices chez la femme en état de gestation (Progrès médical, 1924, n° 42).

Villaret, Saint-Girons et Justin Besançon. — La pression veineuse périphérique. Paris, Masson, 1930.

